

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 198 02 327 A 1

⑯ Int. Cl. 6:  
A 61 K 31/215  
A 61 K 31/195

6375  
DE

⑯ Aktenzeichen: 198 02 327.8  
⑯ Anmeldetag: 23. 1. 98  
⑯ Offenlegungstag: 29. 7. 99

Patentwesen

Eing.: 29. Juli 1999

⑯ Anmelder:  
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

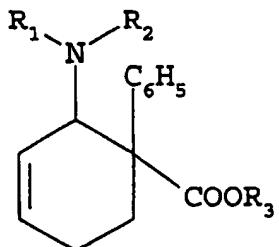
⑯ Erfinder:  
Brennscheidt, Ulrich, Dr.med., 79312  
Emmendingen, DE

CC : Diane Leonie

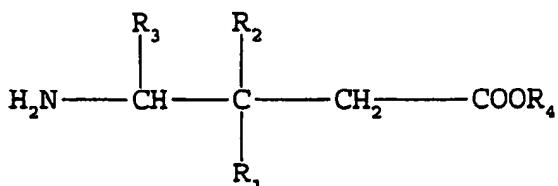
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Synergistische Arzneimittelzubereitung mit analgetischer Wirkung

⑯ Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzuberei-  
tungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine  
Wirkstoffkombination bestehend aus  
a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen For-  
mel I



und  
b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäu-  
reanalogen der allgemeinen Formel II.



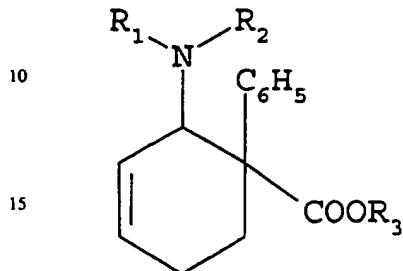
DE 198 02 327 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

5

a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I

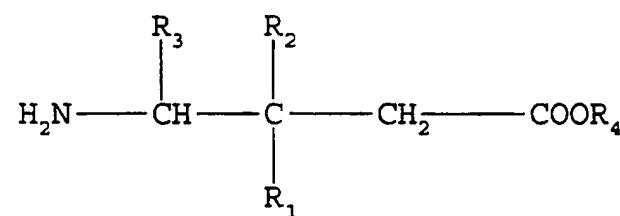


worin

20  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylenreste und  
 $R_3$  einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II

25



worin

35  $R_1$  ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,  
 $R_2$  Wasserstoff oder Methyl, oder  
 $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,  
 $R_3$  Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

40  $R_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_3$  eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind ( $\pm$ )-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tiliidin) und ( $\pm$ )-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortiliidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthophosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen  $R_1$  Wasserstoff,  $R_2$  eine Isobutylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionalsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

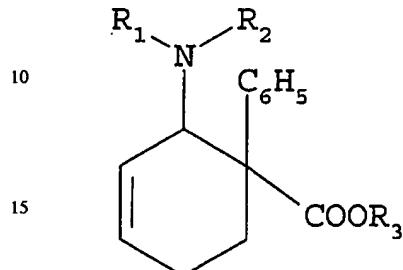
Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

5

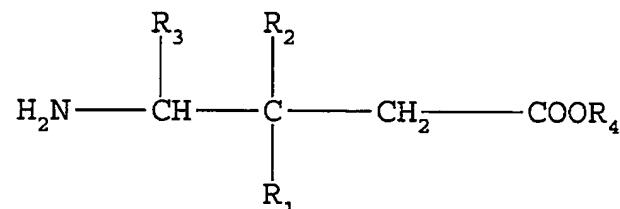
a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



20

worin  
 $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylenreste und  
 $R_3$  einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und  
b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II

25



35

worin  
 $R_1$  ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,  
 $R_2$  Wasserstoff oder Methyl, oder  
 $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,  
 $R_3$  Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und  
40

40

$R_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und  $R_3$  eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind ( $\pm$ )-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tilidin) und ( $\pm$ )-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortilidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthophosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen  $R_1$  Wasserstoff,  $R_2$  eine Isobutylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionalsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfundungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> eine Ethylgruppe bedeuten und für Verbindungen der allgemeinen Formel II R<sub>1</sub> Wasserstoff, R<sub>2</sub> eine Isobutylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten.

3. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

- 5 a) Tilidin und/oder Nortilidin und
- b) Gabapentin und/oder Pregabalin.

4. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend die pharmakologisch wirksamsten Enantiomere der Komponenten.

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II gemäß der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung 10 von Arzneimitteln zur Schmerzbehandlung.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65